

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

НЕПІЙВОДА ОКСАНА МИХАЙЛІВНА



УДК 618.3:616-056.3:615.218

ПРОГРАМА МЕНЕДЖМЕНТУ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ БЕЗПЕКИ ВАГІТНИХ

14.01.01 – акушерство та гінекологія

022 – Охорона здоров'я

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Львів – 2023

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України
ЗІМЕНКОВСЬКИЙ АНДРІЙ БОРИСОВИЧ,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, завідувач кафедри менеджменту в охороні здоров'я, фармакотерапії і клінічної фармації

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України
ПОДОЛЬСЬКИЙ ВАСИЛЬ ВАСИЛЬОВИЧ
Державна установа " Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України", заступник директора з наукової роботи, керівник відділення "Проблем здоров'я жінок фертильного віку".

доктор медичних наук, професор.
МАЛЯР ВАСИЛЬ АНДРІЙОВИЧ
Ужгородський національний університет, завідувач кафедри акушерства та гінекології

Захист відбудеться «20» січня 2024 року о 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.04 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького за адресою: 79010, м. Львів, вул. Пекарська,69.

З дисертацією можна ознайомитися у науковій бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького за адресою: 79000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6.

Автореферат розісланий «15» грудня 2023 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



О. І. Мацьюра

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Вагітність – особливий фізіологічний стан, коли фармакотерапія (ФТ) викликає занепокоєння, оскільки змінюється фармакокінетика ліків, що вживаються, а окремі лікарські засоби (ЛЗ) можуть проникати через фетоплацентарний бар'єр та чинити шкоду плоду. Застосування ЛЗ під час вагітності залишається одним із найскладніших і недостатньо вивчених питань акушерства і гінекології та пріоритетним напрямком у сфері вивчення безпеки ФТ [A.A.Mitchell et al, 2011; А.Г.Ципкун, 2012; National Coordinating Centre for Women's and Children's Health, 2013; O.Gorodnycha, A.Zimenkovsky, 2016; 2021].

Значні зміни фармакокінетики ЛЗ під час вагітності (порушення абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення) можуть вимагати корекції дози ліків у період вагітності та після пологів [M.F.Hebert et al, 2008], тоді як нелікований стан іноді може спричинити більший ризик для здоров'я матері, ніж приймання ліків. Обмежені дані щодо безпеки застосування ЛЗ під час вагітності, особливо в 1-му триместрі, засвідчують необхідність створення системи зберігання даних стосовно менеджменту ФТ вагітних із можливістю доступу до інформації всіх дотичних до процесу лікування фахівців [M.David Haas et al., 2009; 2022].

На сьогодні, в повному обсязі не застосовувався системний підхід до постмаркетингової оцінки ризиків та безпеки використання ЛЗ під час вагітності. За даними FDA [The Food and Drug Administration – Управління з безпеки харчових продуктів та ЛЗ, США], у 90% випадків інформація про тератогенний ризик ЛЗ залишається невідомою. Тому, лише невелика кількість ЛЗ може вважатися цілком безпечною для застосування під час вагітності [E.A.Стриженюк і співавт., 2007]. Проблема оцінки впливу ЛЗ на перебіг та результат вагітності є однією з найскладніших та найменш вивчених напрямків акушерства та гінекології [A.A. Mitchell, et al., 2011; А.Г.Ципкун, 2012; O.Gorodnycha, A.Zimenkovsky, 2016; D.K.Li et al., 2018; O.Gorodnycha, A.Zimenkovsky, 2021; V.Bermas et al., 2023].

Поширеність використання потенційно ризикованих ліків під час вагітності складає 2% в Італії, 19% – у Данії, 21% – у Нідерландах та 59% – у Франції. Такі коливання можуть пояснюватися відмінностями методів оцінки впливу ЛЗ, різними системами класифікації та видом ЛЗ, що робить порівняння результатів практично неможливим [J.J.Gagneetal., 2008; J.R.Dawetal., 2011; FDA, 2020]. Уніфікований та стандартизований збір даних про використання ліків під час вагітності в різних країнах може, на нашу думку, подолати деякі з цих недоліків.

Застосування ЛЗ у вагітних, зокрема антигіпертензивних, гіпоглікемічних, антимікробних, протиблювотних, анальгетиків, спазмолітиків та інших пов'язане з високим ризиком побічних ефектів (ПЕ) ЛЗ. Результати міжнародних досліджень щодо розвитку ПЕ ЛЗ під час вагітності показали, що їх поширеність коливається від 0,3 до 20,0% [J. Smedberg et al., 2016]. За даними I.Lacroix et al., 2007, ПЕ ЛЗ виникали лише у 0,3% вагітних, однак, дані про ПЕ ЛЗ були отримані шляхом самозвітування. В той же час, згідно з результатами дослідження J. Smedberg et al., 2016, в якому оцінювалась частота DRPs (drug-related problems – ліко-пов'язаних проблем), встановлено ПЕ ЛЗ у 9,9% із них. В Україні відсутні системні загальнодержавні дослідження профілю безпеки ЛЗ, що застосовуються у період

вагітності. Оскільки з часом використання ЛЗ може змінюватися, то потрібно постійно контролювати призначення для встановлення потенційно ризикованої практики ФТ під час вагітності та досягнення безпечного використання ліків як у матері, так і дитини.

Виявлена нами необхідність системних досліджень проблеми ФТ вагітних, стверджує своєчасність розробки Програми менеджменту медикаментозної безпеки вагітних, адекватної сучасному стану охорони здоров'я (ОЗ) України, і свідчить про актуальність обраної тематики, визначає стратегію і тактику досліджень, а також мету та дизайн роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є частиною комплексних досліджень науково-дослідних робіт Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) ім. Данила Галицького: кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та медичної стандартизації «Система покращення якості надання медичної допомоги населенню України за фахової діяльності клінічного провізора» (2015-2019 роки, № державної реєстрації 0115U000051); кафедри менеджменту в охороні здоров'я, фармакотерапії і клінічної фармації: «Клінічна фармація як система покращення якості надання медичної допомоги населенню України» (2020-2024 роки, № державної реєстрації 0120U002135), в яких автор брав безпосередню участь. Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради фармацевтичного факультету ЛНМУ ім. Данила Галицького, протокол № 5 від 23 лютого 2016 року.

Мета дослідження – розробити Програму менеджменту медикаментозної безпеки вагітних на сучасному етапі реформування вітчизняної галузі ОЗ.

Для досягнення мети дослідження були поставлені наступні **завдання**:

1. Дослідити проблему ФТ вагітних за доступними сучасними релевантними інформаційними потоками.
2. Вивчити проблему атипичних реакцій на ЛЗ у вагітних.
3. Оцінити безпеку ФТ у вагітних.
4. Здійснити оцінку якості ФТ вагітних із загрозою викидня до 22 тижнів.
5. Провести скринінгове дослідження *in vitro* з виявленням сенсibiliзації вагітних, зокрема, до найбільш вживаних антибіотиків.
6. Розробити модель фармацевтичної опіки (ФО) вагітних як базису програми менеджменту їх медикаментозної безпеки.
7. Розробити систему інформаційного супроводу програми менеджменту медикаментозної безпеки вагітних.
8. Розробити програму менеджменту медикаментозної безпеки вагітних.

Об'єкт дослідження – вагітні, які приймали ЛЗ; вагітні з алергією на ліки.

Предмет дослідження – анкети респондентів стосовно приймання ЛЗ під час вагітності та у лактаційний період; результати серологічних досліджень взірців крові вагітних; сучасна нормативно-правова база з організації надання медичної допомоги в частині ФТ та ФО вагітних; раціональність ФТ вагітних.

Методи дослідження: системного підходу та аналізу, бібліосемантичний, соціологічний, епідеміологічний, клініко-фармацевтичний, клініко-лабораторний, концептуального моделювання, медико-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів полягає у тому, що вперше в Україні:

- оцінено атипові реакції на ЛЗ у вагітних;
- здійснено оцінку якості ФТ у вагітних при наявності загрози викидня;
- проведено скринінгове імуноферментне дослідження «in vitro» з виявлення сенсибілізації вагітних до поширених антибіотиків;
- сформульовано ключові елементи (меседжі) ФО, скеровані на лікаря, щодо усунення типових системних DRPs, виявлених при лікуванні вагітних;
- розроблено «антенатальний медикаментозний паспорт» як нову форму персоніфікованої електронної медичної документації та складову «медичного електронного паспорта пацієнта»;
- науково обґрунтовано та розроблено Програму менеджменту медикаментозної безпеки вагітних.

Теоретичне значення дослідження полягає у суттєвому внеску і вдосконаленні основних напрямків акушерсько-гінекологічної допомоги в системі ОЗ України.

Практичне значення результатів роботи полягає у тому, що вони стали підставою для: а) *впровадження*: моделі покращення якості ФТ вагітних з можливістю розробки аналогічних моделей в педіатричній практиці та моделі ФО вагітних із загрозою викидня, базованої на основних рекомендаціях щодо раціонального застосування ЛЗ у вагітних згідно даних доказової медицини; б) *розробки* Програми менеджменту медикаментозної безпеки вагітних та нової форми персоніфікованої електронної медичної документації – «Аntenатальний медикаментозний паспорт»; в) *удосконалення* системи безпеки ФТ вагітних із загрозою викидня в ЗОЗ.

Впровадження результатів досліджень здійснені на міжнародному галузевому та регіональному рівнях при підготовці: а) міжнародному рівні – науково-методичних напрацювань, які використані у реалізації Проекту «Здоров'я є пріоритетом. Партнерство медичних університетів Польщі та України на користь підвищення якості медичної опіки польсько-українського прикордоння», Польща-Білорусь-Україна на 2007-2013рр., співфінансованого ЄС; б) *галузевому рівні* – при розробці методичних рекомендацій: «Уніфікована методика оцінки фармакотерапії за листками лікарських призначень» МОЗ України, Київ, 2011; в) *на регіональному рівні* – у діагностично-лікувальному процесі комунального підприємства Клінічного обласного перинатального центру КНП ІФ ОПЦ ОР (акт впровадження {АВ} від 11.09.2020р.), КНП Ічнянської міської лікарні Ічнянської міської ради Чернігівської області (АВ від 20.04.2021р.), КНП «Львівського територіального медичного об'єднання «Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги»» (АВ від 15.08.2022р.), КНП Харківської обласної ради «Обласної клінічної лікарні» (АВ від 25.10.2023р.), КНП Тернопільського обласного перинатального центру «Мати і дитина» Тернопільської обласної ради (АВ від 21.09.2021р.), ТОВ «Клініка репродуктивної медицини імені акад. В.І. Грищенка» (АВ від 02.09.2019р.); у навчальному та науковому процесі кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького (АВ від 07.09.2023р.) та кафедри сімейної медицини ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького (АВ від 12.09.2023р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертант спільно з науковим керівником визначив тему, мету, завдання, окреслив програмно-цільову структуру дослідження. Здобувач особисто відібрав необхідні методи дослідження; провів аналітичний пошук та огляд сучасних світових і вітчизняних релевантних наукових публікацій за темою роботи; здійснив анкетне опитування вагітних, які приймали антигістамінні ЛЗ; провів викопіювання даних з індивідуальних карт вагітних (ІКВ) і породіль. Автор особисто проводив діагностику (відбирав зразки крові для серологічного дослідження), лікування та динамічне спостереження за вагітними, що дозволило опрацювати та сформулювати модель ФО вагітних із загрозою викидня. Дисертант персонально підготував всю необхідну інформацію для розробки електронного індивідуального (персоніфікованого) антенатального медикаментозного паспорта.

Здобувач самостійно зібрав та згрупував первинну документацію, здійснив статистичний аналіз та оцінив отримані результати, сформулював основні положення роботи, висновки і рекомендації впровадження в практичну діяльність лікарів акушерів-гінекологів результатів дисертації.

Апробація результатів дисертації, основних її положень, висновків і практичних рекомендацій здійснювалась на міжнародному і галузевому рівнях. Результати дисертаційного дослідження доповідались і обговорювались на науково-практичних конференціях (НПК): VII міжнародній НПК «Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи», Харків, 23-24.09.2021 р.; XI Internet - НПК «Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку», Харків, 24.05.2019 р.; V International Scientific & Practical Internet Conference «Social pharmacy: state, problems and perspectives», Kharkiv, 25-26.04.2019; IX Internet-НПК "Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку", Харків, 23.03.2017 р.; II Всеукраїнській науково-освітній Internet конференції «Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики». Харків, 2012 р; XI International Congress of Medical Sciences. Sofia, Bulgaria, 2012; III НПК "Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку", Харків, 25-26.02.2010 р.; XIII Конгресі світової федерації українських лікарських товариств, Львів, 30.09–03.10.2010 р. Львів-Київ-Чикаго, 2010; VII Національному з'їзді фармацевтів України «Фармація України. Погляд у майбутнє», Харків, 15-17.09.2010 р.; НПК «Реалізація концепції управління якістю в охороні здоров'я України», Львів, 16-17.06.2009 р.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 23 наукові праці, з них: 6 статей у наукових фахових виданнях, у тому числі 3 – у міжнародних фахових виданнях, що входять до бази Scopus або WoS; 1 стаття у закордонному виданні, 10 друкованих праць, що відображають апробацію матеріалів дисертації; 1 Патент України на корисну модель; 2 Свідоцтва про реєстрацію авторського права на науковий твір; 1 Методичні рекомендації, затверджені МОЗ України; 1 Клінічний порадник; 1 Звіт по міжнародному проекту.

Структура та обсяг дисертації. Дисертацію викладено на 200 сторінках друкованого тексту, в тому числі на 135 сторінках основного тексту. Робота складається із анотації, змісту, переліку умовних позначень та скорочень, основної частини, до якої входять вступ, огляд літератури, матеріали і методи досліджень, три розділи власних досліджень, висновки та практичні рекомендації. Робота

містить список 194 використаних джерел літератури (140 латиною та 54 кирилицею). Робота ілюстрована 41 рисунком, 20 таблицями, має 14 додатків.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У *Вступі* окреслено актуальність теми, визначено мету й основні завдання роботи, представлено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів.

У *першому розділі «Сучасний стан проблеми менеджменту фармакотерапії вагітних (огляд літератури)»* проаналізовано сучасні аспекти проблеми невиношування вагітності та загрози викидня; вплив ЛЗ на здоров'я жінок під час вагітності; наявність алергії під час вагітності та особливості приймання антигістамінних ЛЗ у цьому періоді. Автор приходять до висновку: система моніторингу призначень ЛЗ під час вагітності в Україні все ще недосконала, що призводить до виникнення ускладнень, які впливають на життя та здоров'я жінок та дітей. Досягнення раціональності ФТ у вагітних із загрозою викидня ускладнюється наявністю екстрагенітальної патології, обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом, відсутністю достатньої кількості безпечних під час вагітності ліків та можливості їх призначення, зокрема в I половині вагітності. Неврахування зазначених, стандартизованих автором факторів при призначенні ЛЗ збільшує ризик виникнення DRPs, подовження терміну госпіталізації та несприятливого результату ФТ (переривання вагітності). Вважаємо, що менеджмент невиношування та загрози викидня у I триместрі вагітності повинен базуватися на сучасних міжнародних клінічних рекомендаціях (КР) щодо безпечного та ефективного застосування ЛЗ, передбачати комплексний доказово-обґрунтований підхід до лікування, враховуючи низку застережень і чинників, пов'язаних, зокрема, зі складним психоемоційним станом жінки в цей період. Фармакотерапія вагітних та лактуючих жінок із алергією повинна обов'язково враховувати рекомендації FDA і призначення антигістамінних ЛЗ мають базуватись, у першу чергу, на безпеці здоров'я матері та дитини. В Україні обґрунтування раціональності ФТ вагітних залишається однією з найактуальніших проблем сучасної акушерсько-гінекологічної допомоги, практичне значення якої надзвичайно важливе, що й обумовило наші подальші дослідження.

У *другому розділі «Матеріали та методи дослідження»* представлено програмно-цільову структуру дослідження (рис.1), згідно якої воно виконувалось у 5 етапів.

Програмно-цільова структура дослідження

I Етап	Комплексний аналіз усіх доступних інформаційних потоків щодо вітчизняного та міжнародного досвіду вивчення проблеми медикаментозної безпеки вагітних			
	Сучасні релевантні інформаційні потоки 500		Відібрано джерел 194	
II Етап	Вибір напрямків досліджень, формування програми, мети та основних завдань, обґрунтування методів та обсяг досліджень			
	8 завдань		5 етапів	
III Етап	Вивчення проблеми самолікування вагітних			
	Соціологічне дослідження особливостей приймання антигістамінних лікарських засобів вагітними (n=500)			
	<i>Анкетне дослідження клініко-епідеміологічних особливостей перебігу алергій у вагітних</i>		<i>Використання ЛЗ вагітними при проявах алергії</i>	
	18 питань	96 дистракторів	n-259 приймали ЛЗ, n-51 не приймали ЛЗ	
IV Етап	Фармакотерапія вагітних та її наслідки			
	Оцінка безпеки та раціональності фармакотерапії вагітних Згідно європейської класифікації системи PCNEV5.01 (n=65 ІКВ)			
	59 ЛЗ		239 DRPs	14 доказових рекомендацій щодо застосування
	8 ЛЗ потенційно небезпечних	1 ЛЗ небезпечний	30 ЛЗ безпека не визначена	
	Оцінка раціональності фармакотерапії при загрозі викидня (n=27)			
	44 ЛЗ	169 ТН ЛЗ	328 DRPs	11 доказових рекомендацій щодо застосування
	Проведення скринінгового дослідження "in vitro" з виявленням сенсibiliзації вагітних до амоксициліну			
	n=72		EAST-клас 0-6	
V Етап	Програма медикаментозної безпеки вагітних			
	Розробка індивідуального електронного антенатального медикаментозного паспорта			
	4 бази(таблиці)		3 ролі	
	4 види даних			
Розробка моделі ФО вагітних із загрозою викидня				
4 напрямки діяльності (блоків)		4 пріоритетних шляхи досягнення безпеки фармакотерапії вагітних		

Власні дослідження включали 4 блоки, до яких були залучені пацієнти. А саме:

- *когортне соціологічне дослідження*, в якому взяло участь 500 респондентів – жінок віком від 18 до 45 років (середній вік $27,79 \pm 5,67$ років), які в анамнезі мали від 1 до 4 вагітностей. Кожна жінка заповнювала анкету, що включала запитання щодо наявності алергічних реакцій і приймання антигістамінних засобів під час та після вагітності у період лактації. Після формування первинної бази даних респондентів було поділено на 2 групи: 1 група – 310 жінок (62,00%), які мали алергічні прояви (віком від 18 до 44 років, середній вік $27,34 \pm 5,37$ років) та 2 група – 190 жінок (38,00%), у яких алергічні прояви були відсутні (віком від 18 до 45 років, середній вік $28,52 \pm 6,06$ років). У подальшому, перша група 310 жінок із алергічними проявами була розділена на 2 підгрупи: 1а група – 259 жінок (83,55%) віком 18-44 років (середній вік $27,23 \pm 5,31$ років), які приймали будь-які антигістамінні ЛЗ під час проявів алергічних реакцій та 1б група – 51 жінка (16,45%) віком 19-44 років (середній вік $27,86 \pm 5,69$ років), які не приймали жодних антигістамінних медикаментів у зазначений період;

- *ретроспективний епідеміологічний аналіз 65 ІКВ і породіль (ІКВ, форма № 111/о)*, які перебували на обліку на базі одного із закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) м. Тернополя (середній вік 24,5 років), для проведення оцінки безпеки ФТ вагітних. Дослідження дозволило виокремити ідентифіковані проблеми неналежного дозування ЛЗ вагітними, охарактеризувати лікові взаємодії (ЛВ) та їх результати впливу на організм матері і дитини, визначити основні рекомендації щодо раціонального застосування ЛЗ у вагітних згідно даних доказової медицини;

- *ретроспективний епідеміологічний аналіз 27 медичних карт стаціонарного хворого (МКСХ, форма № 003/о)*, з акцентом на листки лікарських призначень (ЛЛП, форма № 003-4/о) пацієнток гінекологічного відділення багатопрофільного ЗОЗ м. Львова зі загрозою викидня терміном до 20 тижнів вагітності (середній вік $27,3 \pm 4,5$ років) для оцінки раціональності ФТ вагітних при загрозі викидня у I-й половині вагітності в реальній гінекологічній практиці. У результаті проведено детальний розподіл виявлених DRPs ($n=328$), стандартизованих із використанням вторинної рубрикації, та сформульовано 11 ключових елементів (меседжів) ФО, скерованих на лікаря, щодо усунення типових системних DRPs, виявлених при лікуванні цих вагітних;

- *скринінгове дослідження in vitro* серологічним методом крові 72 вагітних різного терміну гестації м. Львова з метою виявлення сенсibilізації вагітних до амоксициліну. Забір крові з вени проводився лише після отримання письмової інформованої згоди вагітних на дане медичне втручання. Отримані результати дозволили визначити пріоритетні напрямки: підвищення безпеки ФТ вагітних протягом усього періоду гестації, а також попередження виникнення ускладнень ФТ у дітей, народжених від матерів із підвищеним рівнем алерген-специфічних IgE до ЛЗ, зокрема амоксициліну, та розроблення нової форми медичної документації – електронного індивідуального (персоніфікованого) антенатального медикаментозного паспорту (далі – Паспорт).

Формування та опрацювання вказаного Паспорту ввійшло до завершального етапу дисертаційної роботи. Програмне забезпечення застосунку, який містить електронний індивідуальний (персоніфікований) антенатальний медикаментозний

паспорт, реалізоване у вигляді WebApplication із застосуванням веб-інтерфейсу та віддаленої бази даних (БД). Це дозволяє одночасний доступ багатьох користувачів шляхом віддаленого підключення до серверної частини програми, й за її допомогою до власне БД, яка є центральною частиною цього застосунку. Застосунок Паспорту, чи точніше його клієнтська частина, здатна працювати на персональних комп'ютерах під керуванням усіх поширених операційних систем, а також на планшетах та фаблетах, і навіть на менших смартфонах, проте інтерфейс не оптимізований для малих розмірів екрану і його може бути важко читати на таких пристроях.

Третій розділ «Соціологічне дослідження особливостей приймання антигістамінних лікарських засобів вагітними» передбачав аналіз клініко-епідеміологічних особливостей перебігу алергій у вагітних. Встановлено, що більше 1/2 (51,20±2,24%) жінок із-поміж 500 досліджуваних, були схильними до сезонних алергій. Причому в групі 1 (жінок із алергічними проявами) частка тих, які скаржились на сезонні алергії, була в 10,6 разів більша, ніж у групі 2 (без проявів): 78,06±2,35% vs 7,37±1,90% (p<0,001) відповідно.

Результати аналізу розподілу виникнення алергічних реакції у різні періоди вагітності показали, що найчастіше прояви алергій жінки мали у I триместрі вагітності – 68,71±2,63 випадків / 100 опитаних, у II триместрі – 43,55±2,82 /100 опитаних, у III триместрі – 41,61±2,80/100 опитаних. Близько 1/3 жінок скаржилась на прояви алергій протягом усієї вагітності: 27,42±2,53/100 опитаних, кожна 10-та – в період годування груддю (11,29±1,8 випадків /100 опитаних).

Із-поміж 310 жінок, які мали під час вагітності чи годування груддю алергічні прояви, 259 (83,55±2,11%) жінок приймали антигістамінні засоби, тоді як 51 (16,45±2,11%) жінка не проводила жодного лікування алергії та не вживала ЛЗ цієї групи.

В анамнезі жінки, які приймали антигістамінні ЛЗ, значно частіше були схильними до сезонних алергій порівняно з жінками, які не приймали ЛЗ при наявності алергічних проявів: 80,69±2,45% проти 64,71±6,69%, p=0,01.

На загал, серед жінок, які приймали ЛЗ, алергії в I триместрі вагітності зустрічались у 69,11±2,87 випадків/100 опитаних, в II триместрі – в 45,95±3,10 /100 опитаних та в III триместрі вагітності – у 43,24±3,08/100 опитаних, тоді як серед тих, хто не приймав, у цих періодах були 66,67±6,60/100 опитаних, 31,37±6,50/100 опитаних та 33,33±6,60/100 опитаних жінок відповідно.

Серед антигістамінних ЛЗ, які приймали жінки під час вагітності чи лактації, найбільш популярними були кларитин (28,19±2,80 випадків/100 опитаних) та алергостоп (27,41±2,77/100 опитаних). Також значна частина жінок використовувала для лікування алергій цетрин(23,17±2,62/100 опитаних), L-Цет (20,08±2,49/100 опитаних) та супрастин (19,31±2,45 випадків/100 опитаних), з яких 2 останніх категорично заборонено вживати у періоди вагітності та лактації (табл. 2).

Розподіл ЛЗ, які вживали вагітні з алергічними проявами

	Лікарські засоби	Кількість (абс)	Випадки на 100 опитаних
1	Кларитин	73	28,19±2,80
2	Алергостоп	71	27,41±2,77
3	Цетрин	60	23,17±2,62
4	L-Цет	52	20,08±2,49
5	Супрастин	50	19,31±2,45
6	Алергокорт	35	13,51±2,12
7	Віброцил	35	13,51±2,12
8	Беконазе	32	12,36±2,04
9	Фексофен-сановель	31	11,97±2,02
10	Фармадекс	29	11,20±1,96
11	Латикорт	29	11,20±1,96
12	Елоком	27	10,42±1,90
13	Флудерм	27	10,42±1,90
14	Смекта	25	9,65±1,83
15	Назонекс	20	7,72±1,66
16	Візаллергол	20	7,72±1,66
17	Кетотифен	17	6,56±1,54
18	Мілукант	14	5,41±1,41
19	Феністил	7	2,70±1,01

Слід зазначити, що кожна 8-ма жінка (12,36±2,04/100опитаних) використовувала для ФТ алергійного риніту кортикостероїд Беконазе, який має застереження до вживання у період вагітності та лактації.

Більшість жінок, які вживали антигістамінні засоби у період вагітності чи лактації, були невинувато безпечними до свого здоров'я та здоров'я своїх дітей. Про це свідчить їх фармацевтична неосвіченість (9,65±1,83% віднесло смекту до антигістамінних засобів, для лікування алергії); самолікування (лише 45,17±3,09% звернулось до лікаря); неознайомлення із необхідним обсягом добового застосування ЛЗ (41,31±3,06% жінок вживали ЛЗ 2-3 рази на добу при дозволеному 1-разовому прийманні); недотримання способу застосування ЛЗ (22,78±2,61% байдуже ставилась до способу застосування антигістамінних засобів під час ФТ); приймання значної кількості різних антигістамінних засобів (у середньому кожна жінка приймала 2,53±0,78 антигістамінних ЛЗ); безвідповідальне поєднання із іншими ліками (52,90±3,10% не контролювало кількість одночасно прийнятих ліків чи їх сумісність); відсутність знань щодо виникнення ПЕ при вживанні антигістамінних ЛЗ (42,08±3,07% респонденток впевнені, що ПЕ не виникають, або взагалі не знають відповіді за це запитання); відсутність знань щодо заборони застосування антигістамінних ЛЗ з іншими засобами (16,22±2,29% не знають відповіді).

У *четвертому розділі «Фармакотерапія вагітних та її наслідки»* представлені результати оцінки безпеки ФТ вагітних. З'ясовано, що вагітні застосовували від 1 до 13 ЛЗ (при середньому показнику 4,4). При цьому, лише 23,1% жінок використовували 1 ЛЗ, 36,9% – 2-4 ЛЗ, 40% – приймали 5 та більше ЛЗ одночасно. Майже ½ з них (50,8%) вживала виключно вітаміни, мінерали (мікроелементи) та засоби заліза. Зокрема, 87,7% вагітним призначали полівітамінні

комплекси, 52,3% – монокомпонентні вітаміни; 50,8% – фолієву кислоту, 33,9% – ЛЗ заліза. Практично кожна 6-та пацієнтка застосовувала ЛЗ, що застосовуються в урології та спазмолітики, а кожна 7-ма – ЛЗ, що застосовуються в гінекології та ЛЗ, що діють на центральну нервову систему.

Результати визначення безпеки досліджуваної нами ФТ згідно класифікації FDA, яка на сучасному етапі застосовується найчастіше та передбачає розподіл ЛЗ на 5 категорій ризику щодо безпеки застосування ЛЗ під час вагітності показали, що лише 6,8% ЛЗ належать до категорії А (безпечні, можуть використовуватись без обмежень під час будь-якого терміну гестації); 11,9% – до категорії В (відносно безпечні, ризик для плоду остаточно невстановлений); 27,1% – до категорії С (потенційно небезпечні, контрольовані клінічні випробування яких не закінчені або не проводилися); 3,4% – до категорії D (небезпечні ЛЗ, із доведеним ризиком для плоду). Проте, більшість виявлених нами ЛЗ (50,8%) – не включені у класифікацію FDA, їх ризик під час вагітності не встановлений, з них 18,6% займали ліки рослинного походження, що теж несе певні загрози, оскільки, ще не достатньо проведених досліджень щодо безпеки їх застосування під час вагітності.

Проведена нами оцінка раціональності ФТ при загрозі викидня показала, що 27 вагітним призначено 44 ЛЗ, які повторювалися у тій чи іншій комбінації 169 разів (тобто було наявно 169 позицій ЛЗ). Результати проведеної нами стандартизації ЛЗ за ФТ групами засвідчили, що призначені у 27 ЛЛП ЛЗ належали до 8 ФТ груп. Найбільшу частку (34,1 %) склали «Засоби, що впливають на систему травлення та метаболізм», зокрема вітамін Е, но-шпа, папаверин, магне В₆, ріабал тощо; 20,4% становили «Засоби, що впливають на систему крові та гемопоез», серед них магнію сульфат, фолієва кислота, дицинон, ізотонічний р-н натрію хлориду тощо, а також 18,2% – «Засоби, що впливають на сечостатеву систему і статеві гормони», до прикладу дуфастон, канефрон, уролесан, дивігель, тержинан тощо (рис. 2).

Разом із тим, значну частку (45,5%) склали ЛЗ (дицинон, анальгін, екстракт красавки, дивігель, аскорутин, уролесан, тержинан, нітроксолін, ново-пасит, орципол тощо), мета призначення яких не була встановлена, оскільки вони не ввійшли у жоден із чинних клінічних протоколів (КП) ні за основною, ні за супутньою патологією, а останні слугують еталоном належної практики призначення ліків у конкретному клінічному випадку.



Рис.2. Розподіл ЛЗ (n=44), призначених 27 пацієнткам за ФТ групами

Результати проведеного дослідження з оцінки раціональності ФТ вагітних із загрозою викидня в реальній гінекологічній практиці засвідчили, що у 27 пацієнток ідентифіковано 328 DRPs, серед яких найбільшу частку склали проблеми вибору ЛЗ

(код Р.2) – 39,9%, проблеми сучасної вітчизняної клінічної практики щодо належного призначення ЛЗ (код Р.8) – 29,0%; проблеми дозування (код Р.3) – 18,0% технічні проблеми – 7,9%.

Встановлено, що лише 15,9%, із 44 призначених ЛЗ, належали до категорії А (безпечні при вагітності) згідно класифікації FDA; найбільша частка (31,8%) – до категорії В (відносно безпечні); 15,9% – до категорії С (потенційно небезпечні); 4,6% – до категорії D (небезпечні ЛЗ) та 2,3% – до категорії Х (протипоказані). У 29,5% ЛЗ не встановлена категорія (ризик при вагітності не визначений).

Достеменно виявлено у 15,3% [95% довірчий інтервал, 7,8–25,7] вагітних підвищену чутливість до амоксициліну, попри те, що вони ніколи не відзначали появи клінічних проявів алергії. Зважаючи на це, при народженні дитина вже може бути сенсibilізованою, а перше введення ЛЗ, до якого в організмі дитини є певна кількість специфічних IgE, характеризується потенційним ризиком виникнення алергічних реакцій.

Виходячи з наведеного, пріоритетними напрямками досягнення раціональності та безпеки ФТ вагітних із загрозою викидня, вважаємо наступні: уникнення призначення протипоказаних під час вагітності ЛЗ; обов'язкове врахування категорій FDA щодо їх безпеки; обґрунтоване призначення ліків (лише необхідні та доцільні у конкретному клінічному випадку із врахуванням терміну вагітності); суворе дотримання дозування, кратності та тривалості застосування ЛЗ; ретельний моніторинг за станом вагітної та плоду під час та після ФТ.

Отримані результати дослідження, обґрунтували необхідність розробки індивідуального електронного антенатального медикаментозного паспорта – нового перспективного способу прогнозування, попередження і зменшення ризиків виникнення алергічних реакцій як у вагітних, так і їх дітей, опис функціоналу роботи якого наведено в першій частині *п'ятого розділу роботи «Ключові компоненти програми менеджменту медикаментозної безпеки вагітних»*.

Програма Паспорта передбачає роботу у 3-х різних електронних кабінетах для користувачів за ролями: «Гінеколог», «Сімейний Лікар» і «Пацієнт» (рис. 3, 4, 5).

Лікар-гінеколог реєструється в системі, обравши собі роль «Гінеколог» при реєстрації. Всі поля є обов'язковими до заповнення, проте ніякої верифікації проходити не потрібно і в подальшому при наступному вході необхідно ввести лише свою електронну адресу і пароль. Після реєстрації лікар заходить на сторінку «Список пацієнтів». Коли пацієнти додані, він бачить список, посортований за прізвищем: Прізвище, ім'я, по батькові (ППІ), дата народження. Можна шукати потрібного пацієнта за прізвищем. Натиснувши на «Прізвище», попадаємо на сторінку окремого пацієнта, де можна додати дані про хворого або видалити його з системи (рис. 3).

Personal Key: 34RTTuhjdf56645rf
Password: QWdfgh344

13.01.1990

Особисті дані вагітної

Зріст: 168 см
Вага: 58 кг
Вагітність №1
Термін гестації 1

2. Лікарські засоби, застосовані жінкою від зачаття до народження дитини

№	Дата застосування ЛЗ	ЛЗ (торгова назва)	Міжнародна непатентована назва ЛЗ	Добова доза	Спосіб введення	Тривалість застосування	Показання	Побічні реакції

3. Алергологічний анамнез

Підвищена чутливість чи непереносимість ЛЗ у минулому: Так

№	ЛЗ (торгова назва)	Міжнародна непатентована назва ЛЗ	Доза	Спосіб введення	Прояви, що спостерігалися	Тривалість проявів	Проведені заходи
1							

4. РЕЗУЛЬТАТИ СЕРОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ КРОВІ ВАГІТНОЇ

Персоніфікований перелік ЛЗ, які потенційно небезпечні щодо розвитку алергічних реакцій у вагітної та новонародженого. Оцінка вмісту в сироватці специфічних ІgE

1. Вітамін С

МО/мл визначена концентрація	EAST-клас	Оцінка вмісту в сироватці амоксицилін-специфічних ІgE
0.00-0.34	0	<input checked="" type="checkbox"/> Дещо підвищений

Рис. 3. Сторінка введених даних пацієнта у «Кабінеті гінеколога»

Сімейний лікар (СЛ) аналогічно до лікаря-гінеколога реєструється в системі, тільки обравши роль «Сімейний лікар». У подальшому вхід відбувається за даними електронної пошти та паролем. При додаванні нового пацієнта СЛ необхідно ввести ключ і пароль пацієнта, які були завчасно згенеровані гінекологом і надані пацієнту. Після того як ці дані були введені – СЛ бачить сторінку пацієнта, заповнену гінекологом, у режимі перегляду, проте для СЛ з'являється кнопка «Додати дитину» (рис. 4). Сімейному лікарю необхідно внести особисті дані дитини: зріст і вагу в числовому форматі, вік обчислиться автоматично. В таблицю «Лікарські засоби, застосовані дитині від народження» вносять всю інформацію про ЛЗ.

Personal Key: 34RTTuhjdf56645rf
Password: QWdfgh344

13.01.1990

Додати дитину

Діти

Кить В

2. Лікарські засоби, застосовані жінкою від зачаття до народження дитини

№	Дата застосування ЛЗ	ЛЗ (торгова назва)	Міжнародна непатентована назва ЛЗ	Добова доза	Спосіб введення	Тривалість застосування	Показання	Побічні реакції
1	2.01.2019	Вітамін С	Вітамін С	5	Таблетовано	5	Профілактика дефіциту	Кропивка

3. Алергологічний анамнез

Підвищена чутливість чи непереносимість ЛЗ у минулому: Так

№	ЛЗ (торгова назва)	Міжнародна непатентована назва ЛЗ	Доза	Спосіб введення	Прояви, що спостерігалися	Тривалість проявів	Проведені заходи

4. РЕЗУЛЬТАТИ СЕРОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ КРОВІ ВАГІТНОЇ

Персоніфікований перелік ЛЗ, які потенційно небезпечні щодо розвитку алергічних реакцій у вагітної та новонародженого. Оцінка вмісту в сироватці специфічних ІgE

1. Вітамін С

МО/мл визначена концентрація	EAST-клас	Оцінка вмісту в сироватці амоксицилін-специфічних ІgE
0.00-0.34	0	<input checked="" type="checkbox"/> Дещо підвищений

Рис. 4. Вікно перегляду сторінки пацієнта у «Кабінеті сімейного лікаря»

При потребі кількість рядків у таблиці можна збільшити, натиснувши «+». Пацієнт може ввійти в систему за допомогою ключа і пароля, який згенерував

для нього гінеколог. Після входу в свій «Кабінет» у програмі Паспорта вагітна бачить сторінку, на якій є інформація про неї та про дитину в режимі перегляду (рис. 5).

Інформація про вагітну включає 3 блоки: «Лікарські засоби, застосовані жінкою від зачаття до народження дитини», «Алергологічний анамнез», «Результати серологічних досліджень крові вагітної». Дані дитини містять один блок «Лікарські засоби, застосовані дитині від народження».

КМІТЬ		Personal Key: 34RTTuhjdf56645rf Password: QWdfgh344						
13.01.1990р								
Лікарські засоби, застосовані жінкою від зачаття до народження дитини								
№	Дата застосування ЛЗ	ЛЗ (торгова назва)	Міжнародна непатентована назва ЛЗ	Добова доза	Спосіб введення	Тривалість застосування	Показання	Побічні реакції
Алергологічний анамнез								
Підвищена чутливість чи непереносимість ЛЗ у минулому:								
№	ЛЗ (торгова назва)	Міжнародна непатентована назва ЛЗ	Доза	Спосіб введення	Прояви, що спостерігалися	Тривалість проявів	Проведені заходи	
1								
РЕЗУЛЬТАТИ СЕРОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ КРОВІ ВАГІТНОЇ								
Персоніфікований перелік ЛЗ, які потенційно небезпечні щодо розвитку алергічних реакцій у вагітної та новонародженого. Оцінка вмісту в сироватці специфічних ІgE								
1. Вітамін С								
МО/мл	визначена концентрація	EAST-клас	Оцінка вмісту в сироватці					
	0.00-0.34	0	<input checked="" type="checkbox"/> Дещо підвищений					
Кміть В.								
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЗАСТОСОВАНІ ДИТИНІ ВІД НАРОДЖЕННЯ:								
№	Дата застосування ЛЗ	ЛЗ (торгова назва)	Міжнародна непатентована назва ЛЗ	Добова доза	Спосіб введення	Тривалість застосування	Показання	Побічні реакції

Рис.5. Вікно «Кабінету вагітної» у програмі Паспорта

Впровадження електронного індивідуального антенатального медикаментозного паспорту, в якому є вся інформація про ЛЗ, які приймала вагітна протягом всього гестаційного періоду, а також результати досліджень специфічних імуноглобулінів сироватки крові, дозволяє прогнозувати і попередити розвиток алергічних реакцій у дитини. У подальшому цей електронний документ може використовуватись для облікових записів при ФТ і бути приєднаним до електронної медичної карти пацієнта або функціонувати як самостійний електронний документ упродовж усього життя.

На заключному етапі роботи, виходячи з мети, завдань, предмету, об'єктів наукового дослідження, нами опрацьована і апробована Програма менеджменту медикаментозної безпеки вагітних, на основі застосування розробленої комплексної методики вивчення реального стану інформаційно-методологічного підґрунтя менеджменту вагітності та опрацьованої нами моделі фармацевтичної опіки вагітних із загрозою викидня. Остання є інформаційно-роз'яснювальним супроводом, скерованим на медичних фахівців та вагітних, що ґрунтується на елементах доказово-обґрунтованого підходу до фармакотерапії вагітних та скоординована між усіма дотичними до процесу ФТ. Це дозволило створити нову форму електронної медичної документації-індивідуальний антенатальний медикаментозний паспорт вагітних.

Програма менеджменту медикаментозної безпеки вагітних складається із 5-ти її пріоритетних і взаємопов'язаних складових (рис. 6).

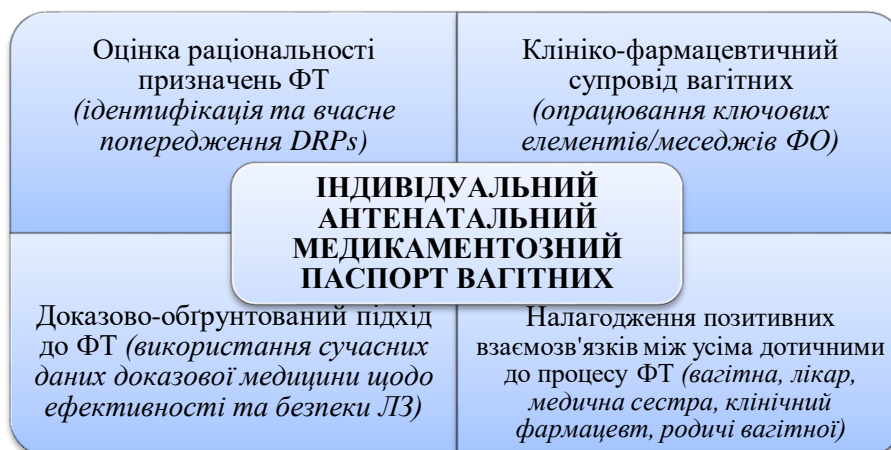


Рис.6. Програма менеджменту медикаментозної безпеки вагітних
(авторська розробка)

Першою складовою Програми менеджменту медикаментозної безпеки вагітних є оцінка раціональності призначень ФТ, яка полягає в ідентифікації та вчасному попередженні DRPs.

До другої важливої складової Програми належить клініко-фармацевтичний супровід вагітних, який передбачає формування ключових елементів/меседжів ФО, скерованих на лікаря, середній медичний персонал та вагітних щодо усунення типових системних DRPs, виявлених при оцінці схем ФТ. Всього нами окреслено 11 важливих меседжів ФО, які скеровані на уникнення призначення протипоказаних під час вагітності ЛЗ; обов'язкове врахування категорій FDA щодо їх безпеки; обґрунтоване призначення ліків; суворе дотримання дозування, кратності та тривалості застосування ЛЗ; ретельний моніторинг за станом вагітної та плоду під час та після ФТ. Вказані меседжі повинні ґрунтуватись на елементах доказової медицині, що представлено в наступній складовій.

Третьою складовою Програми став доказово-обґрунтований підхід до ФТ, що базується на використанні сучасних даних доказової медицини щодо ефективності та безпеки ЛЗ. Нами опрацьовано розгорнуті актуальні рекомендації (у форматі клініко-фармацевтичного повідомлення) згідно даних доказової медицини, скеровані на лікаря, з метою попередження та/або усунення типових медикаментозних помилок, виявлених при веденні вагітних.

Четверта складова Програми пов'язує всі зацікавлені служби і полягає в налагодженні належної координації між усіма дотичними до процесу ФТ (вагітна, лікар, медична сестра, клінічний фармацевт, родичі вагітної), оскільки, для досягнення максимально ефективного результату лікування пріоритетне значення має забезпечення сприятливого психоемоційного клімату та соціальної підтримки вагітної із загрозою викидня.

П'ята складова – основна в Програмі. Вона передбачала розробку індивідуального антенатального медикаментозного паспорта вагітних, що є, на нашу думку, новим перспективним способом прогнозування, попередження і зменшення

ризиків виникнення алергічних реакцій як у вагітних, так і їх дітей. Тож дозволяє підвищити безпеку ФТ через попередження ПЕ ліків ще до їх введення.

Таким чином, результати дисертаційного дослідження дозволяють стверджувати, що сучасний менеджмент вагітних повинен базуватися на новітніх міжнародних КР щодо безпечного та ефективного застосування ЛЗ, передбачати комплексний доказово-обґрунтований підхід до лікування, враховуючи низку застережень і чинників, пов'язаних, зокрема, зі складним психоемоційним станом жінки в цей період, та опиратись на дані постійного безперервного моніторингу стану жінки з використанням електронної документації.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі, яка відображає комплексне клінічне дослідження, пропонується нове вирішення важливої науково-практичної проблеми щодо оптимізації результатів надання акушерсько-гінекологічної допомоги вагітним, що можливе при використанні опрацьованої нової Програми менеджменту медикаментозної безпеки вагітних із відповідною електронною документацією.

1. Результати проведеного аналізу вітчизняних та міжнародних джерел релевантної наукової інформації показали, що досягнення раціональності ФТ у вагітних із загрозою викидня ускладнюється наявністю екстрагенітальної патології, обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом, відсутністю достатньої кількості безпечних під час вагітності ліків та можливості їх призначення. Неврахування зазначених факторів при призначенні ЛЗ збільшує ризик виникнення DRPs, подовження терміну госпіталізації та несприятливого результату ФТ, зокрема, переривання вагітності. Менеджмент невиношування та загрози викидня під час вагітності повинен базуватися на сучасних міжнародних КР щодо безпечного та ефективного застосування ЛЗ, передбачати комплексний доказово-обґрунтований підхід до лікування.

2. Результати комплексного соціологічного дослідження вагітних засвідчили наступне: алергічні прояви під час вагітності чи лактації зазначили 62,00±2,17% респонденток, з яких найпоширенішими були шкірні прояви (47,42±2,84 випадків/100 опитаних), а популярними алергенами при цьому були пилок рослин (29,35±2,59 / 100 опитаних) та шерсть домашніх тварин (28,71±2,57/100 опитаних). Всього приймали антигістамінні ЛЗ 83,55±2,11% жінок, які мали під час вагітності чи лактації алергічні прояви. Жінки, які приймали антигістамінні ЛЗ, значно частіше були схильними до сезонних алергій (80,69±2,45%, $p=0,01$). Більшість вагітних, які вживали антигістамінні ЛЗ, були невинувато безпечними до свого здоров'я та здоров'я своїх дітей: фармацевтична неосвіченість; самолікування; неознайомлення із необхідним обсягом добового застосування ЛЗ; недотримання способу застосування ЛЗ; приймання значної кількості різних антигістамінних ЛЗ (в середньому кожна жінка брала 2,53±0,78 антигістамінних ЛЗ); безвідповідальне приймання із іншими ліками (52,90±3,10% жінок); відсутність знань щодо виникнення ПЕ при вживанні антигістамінних ЛЗ (42,08±3,07% жінок).

3. У ході дослідження ФТ вагітних встановлено, що в середньому на 1 вагітну припадало 3,7 DRPs (у 65 ІКВ ідентифіковано загалом 239 DRPs), серед яких найбільшу частку склали технічні проблеми – 54,8%, проблеми вибору ЛЗ – 36%,

лікові взаємодії – 5%; проблеми дозування – 4,2%. Виявлено, що із 59 призначених ЛЗ лише 18,6%, згідно класифікації FDA, були безпечними (категорія А та В); 61,5% вагітним – 2 потенційно небезпечних ЛЗ (категорія С); 18,5% вагітних – 1,3 небезпечних ЛЗ із доведеним ризиком для плоду (категорія D). При цьому, 40% вагітним було призначено 5 ліків і більше одночасно, що потенційно зумовлює ризик для здоров'я не лише вагітної, але і плоду, та свідчить про наявність проблем нераціонального застосування ЛЗ під час вагітності.

4. Результати аналізу проведеної оцінки раціональності ФТ вагітних із загрозою викидня в клінічній практиці засвідчили ідентифікацію 328 DRPs у 27 пацієнток, серед яких найбільшу частку склали проблеми вибору ЛЗ – 39,9%, проблеми сучасної вітчизняної клінічної практики щодо належного призначення ЛЗ – 29,0% та проблеми дозування – 18,0%. Згідно отриманих результатів дослідження сформульовано 11 ключових елементів/меседжів ФО, скерованих на лікаря щодо усунення виявлених системних DRPs.

5. У 15,3% [95% ДІ 7,8–25,7] вагітних достеменно виявлено підвищену чутливість до амоксициліну, попри те, що вони ніколи не відзначали появи клінічних проявів алергії. Зважаючи на це, при народженні дитина вже може бути сенсифікована, а перше введення ЛЗ, до якого в організмі дитини є певна кількість специфічних IgE, характеризується потенційним ризиком виникнення алергічних реакцій.

6. Розробка індивідуального електронного антенатального медикаментозного паспорта є новим перспективним способом прогнозування, попередження і зменшення ризиків виникнення алергічних реакцій як у вагітних, так і їх дітей. Отримані результати дослідження, на нашу думку, обґрунтовують необхідність використання запропонованого нами електронного документа при розробці галузевих програм із підвищення якості надання медичної допомоги вагітним та новонародженим в Україні, що в перспективі підвищить безпеку ФТ через попередження ПЕ ліків ще до їх введення.

7. У результаті проведення дисертаційного дослідження сформовано Програму менеджменту медикаментозної безпеки вагітних, що дозволяє стверджувати реалізацію запланованих завдань у повному обсязі. Її ключовими складовими стали: 1) оцінка раціональності призначень ФТ (ідентифікація та вчасне попередження DRPs); 2) клініко-фармацевтичний супровід вагітних (формування ключових елементів/меседжів ФО); 3) доказово-обґрунтований підхід до ФТ (використання сучасних даних доказової медицини щодо ефективності та безпеки ЛЗ); 4) індивідуальний антенатальний медикаментозний паспорт вагітних; 5) налагодження та забезпечення позитивних взаємозв'язків між усіма дотичними до процесу ФТ та координація реалізації всіх складових Програми.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Результати наукового дослідження дозволяють, на нашу думку, рекомендувати:

I. Міністерству охорони здоров'я України

Розглянути можливість затвердження на галузевому рівні розроблену нами Програму менеджменту медикаментозної безпеки вагітних.

II. Департаментам охорони здоров'я обласних та міських державних адміністрацій

1. Рекомендувати акушер-гінекологам та сімейним лікарям використовувати та пропонувати вагітним застосування електронного індивідуального антенатального медикаментозного паспорту для попередження виникнення алергічних реакцій у дітей.

2. Розглянути можливість використання опрацьованих розгорнутих рекомендацій та меседжів ФО, скерованих на лікаря, з метою попередження та/або усунення типових медикаментозних помилок, виявлених при веденні вагітних у закладах охорони здоров'я різного рівня та власності, як інструменту і механізму ефективного моніторингу безпеки та раціональності ФТ вагітних.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, опубліковані у наукових виданнях з індексацією Scopus чи WoS

1. Neryivoda O., Ryvak T. Evaluation of rationality of pharmacotherapy in case of threatened miscarriage and development of a model of pharmaceutical care as an information and explanatory support. *Pharmacia*. 2018. Vol. 65, № 1. P. 41-51. URL: <http://bspchs.org/wp-content/uploads/2018/05/Ryvak.pdf> (Особистий внесок: участь в зборі матеріалу, аналіз й узагальнення одержаних результатів).

2. Neryivoda O. M., Ryvak T. B. Threatened miscarriage and pregnancy loss: contemporary aspects of the problem. *Wiadomosci Lekarskie*. 2020. Vol. 73, № 5. P. 1021-1027. DOI: 10.36740/WLek202005134 (Особистий внесок: аналіз літератури, аналіз і узагальнення результатів).

3. Рывак Т. Б., Непийвода О. М., Коваль А. Я. Фармацевтична опіка при симптомах алергії під час вагітності та лактації: раціональний вибір і застосування антигістамінних лікарських засобів. *Запорізький медичний журнал*. 2020. Т. 22, № 2. С. 192-199. DOI: 10.14739/2310-1210.2020.2.200594 (Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу, аналіз і узагальнення одержаних результатів).

Наукові праці, опубліковані у наукових фахових виданнях України

4. Макух Х. І., Непийвода О. М., Цапик І. В. Оцінка безпеки фармакотерапії вагітних. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2014. № 1-2. С. 63-70. (Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу, аналіз результатів).

5. Настюха Ю. С., Непийвода О. М., Хащівська Г. В. Фармацевтична опіка клінічного провізора за результатами порівняльної оцінки існуючої та належної практики призначення ліків (на прикладі антибіотикопротекції у гінекології).

Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. 2011. № 1-2. С. 156-160. (Особистий внесок: ідея публікації, збір матеріалу, узагальнення результатів та формування висновків).

6. Makukh Kr. I., Neryivoda O. M., Tsapyk I.V. Safety evaluation of pharmacotherapy of pregnant women. *Clinical pharmacy, pharmacotherapy and medical standardization*. 2013. Vol. 4, № 21. P. 96-103. (Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу, узагальнення результатів).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

7. Ривак Т. Б., Непийвода О. М. Симптоматична знеболююча фармакотерапія: проблеми безпечного застосування анальгін. *Матеріали VII міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 10-річчю кафедри соціальної фармації «Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи»*, Харків, 23-24 вересня 2021 р. Харків, 2021. С. 431-432. URL: https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/27239/1/%D0%9C%D0%B0%D1%82%D0%B5%D1%80%D1%96%D0%B0%D0%BB%D0%B8%20%D0%BA%D0%BE%D0%BD%D1%84%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BD%D1%86%D1%96%D1%97_2021.pdf#page=431 (Особистий внесок: ідея публікації, збір матеріалу, узагальнення результатів та формування висновків).

8. Непийвода О. М., Ривак Т. Б., Сех М. Я. Клініко-фармацевтична оцінка антибіотикотерапії негоспітальної пневмонії вагітних. *Матеріали XI науково-практичної INTERNET-конференції «Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку»*, Харків, 24 травня 2019 р. Харків, 2019. С. 86-88. (Особистий внесок: участь в зборі матеріалу, узагальнення результатів, формування висновків).

9. Ryvak T. B., Koval A. Ya., Neryivoda O. M. Clinical and pharmaceutical approaches to selection and application of antihistamine drugs during pregnancy and lactation. *V InternationalScientificandPracticalInternetConference «Socialpharmacy: state, problemsandperspectives»*, Kharkiv, 25-26 April, 2019. Kharkiv, 2019. P. 151-152. (Особистий внесок: опрацювання результатів та висновків).

10. Клініко-фармацевтичні підходи до симптоматичного лікування функціональних розладів шлунково-кишкового тракту у вагітних / Коваль А. Я., Непийвода О. М., Макух Х. І., Лопатинська О. І. *Матеріали IX науково-практичної INTERNET-конференції "Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку"*, Харків, 23 березня 2017 р. Харків, 2017. С. 221-222. (Особистий внесок: опрацювання результатів та висновків).

11. Аналіз спонтанних повідомлень про побічні реакції лікарських засобів у вагітних за 2011 рік / Городнича О. Ю., Непийвода О. М., Матвєєва О. В., Зіменковський А. Б. *Матеріали II Всеукраїнської науково-освітньої internet конференції «Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики»*. Харків, 2012. С. 104-105. (Особистий внесок: ідея публікації, збір матеріалу, узагальнення результатів та формування висновків).

12. The study of potential drug-drug interactions using the Ukrainian spontaneous reporting database / Gorodnycha O., Matveeva O., Neryivoda O., Zimenkovsky A. *XI International Congress of Medical Sciences*. Sofia, 2012. P. 40. (Особистий внесок: ідея

публікації, опрацювання результатів та висновків).

13. Ривак Т. Б., Зіменковський А. Б., Непийвода О. М. Раціоналізація антибіотикотерапії в гінекологічній практиці на основі принципів доказової медицини. *Матеріали III науково-практичної конференції "Фармакоеконіміка в Україні: стан та перспективи розвитку"*, Харків, 25-26 лютого 2010 р. Харків, 2010. С. 260-261. (Особистий внесок: ідея публікації, збір матеріалу, узагальнення результатів та формування висновків).

14. Медичні, соціальні та фармацевтичні аспекти профілактики та лікування клімактеричних порушень у жінок / Бокшан Є. В., Непийвода О. М., Паславська Р. І., Бокшан І. І. *Матеріали XIII Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств*, Львів, 30 вересня-3 жовтня 2010 р. Львів ; Київ ; Чикаго, 2010. С. 171-172. (Особистий внесок: ідея публікації, збір матеріалу, узагальнення результатів та формування висновків).

15. Методологія та принципи фармацевтичної опіки пацієнтів у гінекологічній практиці / Зарума Л. Є., Грем О. Ю., Непийвода О. М., Малецька З. Б. *Матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів України «Фармація України. Погляд у майбутнє»* : у 2 т., Харків, 15-17 вересня 2010 р. Харків : НФаУ, 2010. Т. 2. С. 253.

16. Непийвода О. М. Пошук показників–предикторів індикаторів якості надання медичної допомоги населенню України (на прикладі гінекологічної практики). *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2009. № 3-4. С. 31-32. [Матеріали конференції «Реалізація концепції управління якістю в охороні здоров'я України», Львів, 16-17 червня 2009 р.].

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

17. In Vitro Screening Research on Detection of Sensibilization to Amoxicillin in Pregnant Women / Zimenkovsky A., Nepyuvoda O., Gorodnycha O., Cherpak O., Ryvak T. *Indian Journal of Applied Research*. 2015. Vol. 5, № 7. P. 367-369. URL:http://www.worldwidejournals.com/ijar/file.php?val=July_2015_1435757925_103.pdf (Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу, узагальнення результатів).

18. Зіменковський А. Б., Непийвода О. М., Ривак Т. Б., Городнича О. Ю. Спосіб прогнозування та попередження ризиків виникнення алергічних реакцій у вагітних та новонароджених дітей *Патент України на корисну модель № 137303* від 10.10.2019 р. Опубл. Бюл. № 19. (Особистий внесок: участь у формуванні бази для програми та аналіз отриманих результатів опитування).

19. Зіменковський А. Б., Непийвода О. М., Ривак Т. Б., Городнича О. Ю. Антенатальний медикаментозний паспорт (АМП). *Свідоцтво про реєстрацію авторського права на науковий твір № 88762*. Дата реєстрації 21.05.2019. (Особистий внесок: участь у формуванні бази для паспорта та аналіз отриманих результатів).

20. Зіменковський А. Б., Ривак Т. Б., Непийвода О. М. Модель фармацевтичної опіки вагітних із загрозою викидня, як інформаційно-роз'яснювальний супровід, скерований на медичних фахівців та вагітних. *Свідоцтво про реєстрацію авторського права на науковий твір № 80165*. Дата реєстрації 11.07.2018. (Особистий внесок: участь у формуванні бази для моделі та аналіз отриманих

результатів опитування).

21. Уніфікована методика оцінки фармакотерапії за листками лікарських призначень : методичні рекомендації / Зіменковський А. Б., Морозов А. М., Степаненко А. В., Парій В. Д., Думенко Т. М., Матвєєва О. В., Ханик Н. Л., Ривак Т. Б., Настюха Ю. С., Макух Х. І., Сех М. Я., Борецька О. Б., Єремєєва Т. В., Непийвода О. М., Федущак О. А., Городнича О. Ю., Заяць М. М. Київ: Український центр наукової медичної інформації і патентно-ліцензійної роботи, 2011. 38 с. (*Особистий внесок: участь у формуванні бази, опрацювання джерел літератури та аналіз отриманих результатів*).

22. Клінічний порадник з раціональної фармакотерапії пацієнтів із соціально важливими захворюваннями (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння) / А. Б. Зіменковський, Ю. С. Настюха, О. Б. Борецька, О. І. Гнездюк, М. М. Заяць, О. І. Лопатинська, О. М. Непийвода, У. Я. Янишин, Р. Р. Яремкевич ; під заг. ред. А. Б. Зіменковського. Львів, 2015. 195 с. (*Особистий внесок: участь в опрацюванні джерел літератури та аналіз отриманих результатів*).

23. Звіт за результатами оцінки фармакотерапії пацієнтів із соціально важливими захворюваннями (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння) / А. Б. Зіменковський, Ю. С. Настюха, О. Б. Борецька, О. І. Гнездюк, М. М. Заяць, О. М. Непийвода, У. Я. Янишин, Р. Р. Яремкевич ; під заг. ред. А. Б. Зіменковського. Львів, 2015. 180 с. (*Особистий внесок: участь у формуванні бази для програми та аналіз отриманих результатів опитування*).

АНОТАЦІЯ

Непийвода О.М. Програма менеджменту медикаментозної безпеки вагітних. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького Міністерства охорони здоров'я України, 2023.

Дисертація присвячена вирішенню важливої науково-практичної проблеми щодо оптимізації результатів надання акушерсько-гінекологічної допомоги вагітним, що можливе при використанні опрацьованої нової Програми менеджменту медикаментозної безпеки вагітних із відповідною вперше розробленою електронною документацією.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що більшість вагітних жінок, які вживали антигістамінніЛЗ, були невиправдано безпечними до свого здоров'я та здоров'я своїх дітей: фармацевтична неосвіченість; самолікування; неознайомлення із необхідним обсягом добового застосування ЛЗ; недотримання способу застосування ЛЗ; приймання значної кількості різних антигістамінних засобів (у середньому кожна жінка приймала $2,53 \pm 0,78$ антигістаміннихЛЗ); безвідповідальне приймання з іншими ліками ($52,90 \pm 3,10\%$ жінок); відсутність знань щодо виникнення ПЕпри вживанні антигістамінних ЛЗ ($42,08 \pm 3,07\%$ жінок).

У роботі представлено розробку індивідуального електронного антенатального медикаментозного паспорта, як нового перспективного способу прогнозування, попередження і зменшення ризиків виникнення алергічних реакцій як у вагітних, так і їх дітей. Сформовано Програму менеджменту медикаментозної безпеки вагітних. Її ключовими складовими стали: 1) оцінка раціональності призначень ФТ (ідентифікація та вчасне попередження DRPs); 2) клініко-фармацевтичний супровід вагітних (формування ключових елементів/меседжів ФО); 3) доказово-обґрунтований підхід до ФТ (використання сучасних даних доказової медицини щодо ефективності та безпеки ЛЗ); 4) індивідуальний антенатальний медикаментозний паспорт вагітних; 5) налагодження та забезпечення позитивних взаємозв'язків між усіма дотичними до процесу ФТ та координація реалізації всіх складових Програми.

Ключові слова: акушерсько-гінекологічна допомога, медикаментозна безпека вагітних, антигістамінні засоби, алергічні реакції вагітних, документація та програма менеджменту, раціональність лікарських призначень, модель фармацевтичної опіки вагітних.

SUMMARY

Oksana Neryivoda. Programme for the Management of Pregnant Women Medication Safety. - Qualifying Research Paper as a Manuscript.

Thesis for obtaining a scientific degree of Candidate of Medical Sciences in Speciality 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology at Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 2023.

The thesis is dedicated to solving a significant scientific and practical issue related to optimizing the outcomes of obstetric and gynaecological care for pregnant women. This optimisation is achievable through the up-to-date Programme for the Management of Pregnant Women Medication Safety along with corresponding electronic documentation developed for the first time. According to the research results it has been determined that the majority of pregnant women who took antihistamine medications were unreasonably safe for the health of them and their children. Factors that have contributed to it include pharmaceutical illiteracy, self-medication, a lack of awareness about the necessary daily dosage of medications, non-compliance with the administration method, the intake of a significant variety of different antihistamine drugs (on average, each woman took 2.53 ± 0.78 antihistamine medications), irrelevant concurrent use with other medicines ($52.90 \pm 3.10\%$ of women), and a lack of knowledge about the occurrence of side effects while taking antihistamine medications ($42.08 \pm 3.07\%$ of women). The paper presents the development of an individual electronic antenatal medication passport as a new promising way to predict prevent, and reduce the risks of allergic reactions in both pregnant women and their children. The Programme for the Management of Pregnant Women Medication Safety was designed. Its key components have become: 1) a rational assessment of drug prescriptions (identification and prevention of drug-related problems); 2) clinical-pharmaceutical support for pregnant women (formation of key elements/messages); 3) evidence-based approach to drug therapy (use modern evidence-based medicine data on efficacy and safety); 4) individual antenatal medication passport for pregnant woman; 5)

arranging and providing positive interactions among all participants involved in the drug therapy process and coordination of implementing all components of the Programme.

Key words: *obstetric and gynaecological care, medication safety for pregnant women, antihistamine drugs, allergic reactions in pregnant women, documentation and management programme, rationality of drug prescriptions, and pharmaceutical care model for pregnant women.*

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

В – вагітність

ЗОЗ – заклад охорони здоров'я

ІКВ – індивідуальна карта вагітної та породіллі

КП – клінічний протокол

КР – клінічні рекомендації

ЛВ – лікові взаємодії

ЛЗ – лікарські засоби

ЛЛП – листок лікарських призначень

ЛНМУ – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

МКСХ – медична карта стаціонарного хворого

НПК – науково-практична конференція

ОЗ – охорона здоров'я

ППП – прізвище, ім'я, по батькові

ПЕ – побічні ефекти

СЛ – сімейний лікар

ФО – фармацевтична опіка

ФТ - фармакотерапія

DRPs – drug-related problems

FDA – The Food and Drug Administration

IgE – імуноглобуліни класу E